



专家共识

GS/CACM-20220801

荷丹片（胶囊）临床应用专家共识

Expert Consensus on Clinical Application of Hedan Tablets
(Capsules)

（稿件类型：发布稿）

（本稿完成时间：2025年02月18日）

中华中医药学会 发布

目录

前 言	I
引 言	III
1 共识建议/推荐意见概要表	4
2 范围	5
3 药物基本信息	6
3.1 处方来源	6
3.2 全方方解成分与功能主治	6
3.3 产品资质	6
4 临床问题清单	6
5 规范性引用文件	7
6 疾病诊断	7
6.1 西医诊断要点	7
6.2 中医诊断要点	8
7 临床应用建议	8
7.1 适应症	8
7.2 疗效特点	9
7.3 用法用量	11
7.4 联合用药	11
8 安全性	12
8.1 注意事项	12
8.2 警示语	12
8.3 不良反应及应对措施	12
9 相关研究进展	12
10 说明	13
11 利益相关说明	13
附录 A (资料性) 基础研究资料	14
参 考 文 献	23

前 言

本文件为中华中医药学会专家共识。

本共识参照 GB/T1.1—2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》及《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》的规则起草。

本共识由新疆医科大学附属中医医院、北京中医药大学东直门医院提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识牵头专家：安冬青、林谦。

本共识指导委员会专家：吴宗贵、毛静远、李应东、张敏州。

本共识专家组（按姓氏拼音首字母排序）：安冬青、陈晓虎、陈伟伟、邓兵、邓悦、戴小华、丁荣晶、符德玉、付长庚、郭力恒、郭姣、韩丽华、洪军、姜述斌、林谦、雷燕、李彬、李荣、李应东、梁春、梁东辉、刘红旭、刘培中、刘萍、刘中勇、卢健棋、陆峰、李军、龙霖梓、牟建军、孟晓萍、马晓慧、马晓昌、马翔、毛静远、毛威、聂继红、牛天福、樊民、钱孝贤、余强、商洪才、陶军、王守富、王显、王晓峰、王贤良、王胜煌、王肖龙、王永霞、吴斌、吴旻、吴宗贵、王阶、吴伟、吴明、熊尚全、徐浩、徐慧梅、姚魁武、张敏州、朱明军、张梅、张学智、赵芳芳、赵英强、赵明芬、邹忠梅、周雪忠。

本共识方法学专家：赵芳芳、马晓慧、周雪忠。

本共识药学专家：聂继红。

本共识多中心研究团队：

本共识起草单位：新疆医科大学附属中医医院、北京中医药大学东直门医院、江西沃华济顺医药有限公司起草。

本共识主要起草人：安冬青、林谦。

本共识主要执笔人：安冬青、林谦。

本共识工作组：吴丹丹，任珊，白银雪，张夏夏，朱学贺。

本共识秘书组：吴丹丹，任珊，白银雪，张夏夏，朱学贺。

本共识协作单位（按单位拼音首字母排序）：安徽中医药大学第一附属医院（安徽省中医院）、中国医学科学院北京协和医院、北京大学第一医院、北京中医药大学东方医院、北京中医药大学东直门医院、北京交通大学、重庆医科大学附属第二医院、长春中医药大学附属医院（吉林省中医院）、福建中医药大学附属人民医院（福建省人民医院）、广东药科大学第一附属医院、广西中医药大学第一附属医院（广西壮族自治区中医院）、广东中医药大学第二附属医院（广东省中医院）、甘肃中医药大学附属医院、海军军医大学第二附属医院（上海长征医院）、湖北中医药大学第一附属医院（湖北省中医院）、河南中医药大学第二附属医院（河南省中医院）、河南省中医药研究院附属医院、河南中医药大学第一附属医院、黑龙江中医药大学第二附属医院（黑龙江省中医院）、海南医学院附属医院（海南省人民医院）、江西中医药大学附属医院（江西省中医院）、宁波大学附属第一医院（宁波市第一医院）、南京中医药大学附属医院（江苏省中医院）、南方医科大学珠江医院、首都医科大学附属北京中医医院、山东中医药大学附属医院（山东省中医院）、山东大学齐

鲁医院、上海中医药大学附属龙华医院、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院、上海中医药大学附属曙光医院、山西省中医药大学附属医院（山西省中医医院）、天津中医药大学第一附属医院、天津中医药大学第二附属医院、天津中医药大学中医药研究院、西安交通大学医学院第一附属医院、新疆医科大学附属中医医院、新疆医科大学第一附属医院、中国医科学院、中国医科学院阜外医院、中国中医科学院西苑医院、中国中医科学院广安门医院、中西医结合杂志社、浙江中医药大学第一附属医院（浙江省中医医院）、中山大学附属第一医院、中山大学第三附属医院。

专家共识公示稿

引 言

2020年Nature发表了有史以来规模最大的全球胆固醇水平研究，中国居民的胆固醇水平已超过许多西方高收入国家。中国成年人高脂血症的发病率超过了25%，即每4个人中就有一位潜在的高脂血症患者^[1]。一项对2014年至2019年31个省份，2660666名年龄在34岁-75岁之间的社区居民的横断面研究显示：33.8%的社区居民患有高脂血症高TC的患病率为7.1%，高LDL-C的患病率为4.0%，高TG的患病率为16.9%，低HDL-C的患病率为15.6%^[2]。临床上他汀类药物为降脂的首要推荐药物，但在临床实践中，许多患者接受他汀治疗后其胆固醇水平仍不能达到目标值；同时由于老年人常患有多种慢性疾病，需要服用多种药物，且大多伴有不同程度的肝肾功能减退，易于发生药物相互作用而加重他汀类药物的不良反应。基于以上原因，临床医生需要有更多的调脂药物选择。临床上广泛使用多年的天然调脂药荷丹片（胶囊），具有较显著的调脂疗效及良好的安全性。

2002年，南昌济顺制药有限公司成功上市了国家中药一类新药荷丹片。2006年，荷丹胶囊由江西沃华济顺医药有限公司独家生产，荷丹胶囊是在荷丹片的基础上简单改剂型而来。荷丹片（胶囊）在临床上较为广泛的应用于高脂血症疾病的长期治疗和协同治疗，经多年临床观察，其对高脂血症有明显疗效。但临床上对荷丹片（胶囊）在高脂血症及其相关疾病的应用的并不明确，因此，组织国内中医、西医、中西医结合心血管病专家及临床药学、方法学专家，总结荷丹片（胶囊）临床应用经验及研究成果，明确荷丹片（胶囊）的临床优势，制定包括其适应症及安全性的用药共识指导文件具有必要和可行性，结合现有循证证据，通过制定专家共识，明确荷丹片（胶囊）治疗高脂血症及其相关疾病的优势环节、给药方案与时机、剂量疗程特点、安全性问题等，旨在提高临床疗效，促进合理用药，减少用药风险。

本共识专家组成员均签署了《利益冲突声明书》，并声明在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突。企业人员主要负责组织、服务等事务性工作，不参与任何共识决策工作。

荷丹片（胶囊）临床应用专家共识

1 共识建议/推荐意见概要表

本共识文件制定过程中，针对具备循证依据的临床议题，采用 GRADE 分级体系实施证据质量评估。通过名义组法组织专家会议，经多维论证后确立推荐等级，最终形成规范化建议。对于基础性议题及缺乏循证依据的临床问题，则通过问卷调查整合专家临床经验与文献分析成果，借助名义组法达成共识性意见。证据质量采用四级分类标准：A 级（高质量）、B 级（中等质量）、C 级（低质量）、D 级（极低质量）。推荐体系包含五阶强度判定：强推荐/弱推荐/无明确推荐/强不推荐/弱不推荐，共识建议则采用三级评估：建议/中立/不建议。推荐强度的决策机制基于四大核心要素：①证据等级（证据质量与推荐强度呈正相关）；②风险收益比（干预措施的利弊差值越小推荐强度越高）；③卫生经济学考量（成本效益比与推荐强度呈负相关）；④患者偏好（价值取向趋同度与推荐强度正相关）。本共识最终形成 12 项循证推荐意见与 4 项专家共识建议。见表 1、2。

表 1. 共识建议概要

序号	共识条目	投票结果	建议强度
1	荷丹片治疗高脂血症中医证型属痰浊挟瘀证，主症可见：形体肥胖，头重如裹，呕恶痰涎，肢麻沉重，胸胁闷胀，心前区刺痛；次症可见：心悸、失眠、口淡、食少、心烦不安，舌尖边有瘀斑或瘀点。舌脉象：舌胖，苔滑腻，脉弦滑或涩。	27/29	共识建议
2	片剂 2 片/次，3 次/日，患者于饭前半小时以适量温水送服；胶囊 4 粒/次；3 次/日，患者于饭前半小时以适量温水送服，8 周一疗程。	28/29	共识建议
3	荷丹片使用禁忌为脾胃虚寒、便溏者忌服*。	25/29	共识建议
4	荷丹片使用注意事项为孕妇禁用。	26/29	共识建议

注：*说明书内容

表 2. 共识推荐意见概要

序号	共识条目	证据等级	投票结果	建议强度
1	荷丹片/胶囊可以改善高脂血症患者甘油三脂（TG）的水平	B	28/29	强推荐
2	荷丹片/胶囊与其他降脂药物联合应用可以改善高脂血症患者总胆固醇（TC）的水平	B	28/29	强推荐

3	荷丹片/胶囊与他汀类药物联合使用可以加强降低低密度脂蛋白（LDL-C）水平的效果	B	28/29	强推荐
4	荷丹片/胶囊具有升高高密度脂蛋白（HDL-C）水平的效果	B	28/29	强推荐
5	荷丹片/胶囊可以单独应用于单纯高甘油三酯血症患者	C	28/29	强推荐
6	荷丹片/胶囊联合他汀类药物可以应用于混合型高脂血症患者	B	29/29	强推荐
7	应用于ASCVD不同危险分层高脂血症患者时，对低危、中低危高脂血症患者治疗时可单独服用荷丹片/胶囊进行治疗	C	28/29	强推荐
8	应用于ASCVD不同危险分层高脂血症患者时，对高危、极高危高脂血症患者治疗时应采取荷丹片/胶囊联合他汀类药物进行调脂的治疗方案	C	9/29	推荐
9	荷丹片（胶囊）可用于各种年龄分层的高脂血症患者	C	28/29	强推荐
10	荷丹片（胶囊）可用于改善高脂血症患者的血管内皮功能相关指标	C	29/29	强推荐
11	荷丹片（胶囊）能降低高脂血症患者血清炎症因子的水平，抑制炎症反应	C	28/29	强推荐
12	荷丹片（胶囊）用于治疗高脂血症与他汀类药物相比不良反应（腹泻、腹胀、恶心、口干等）较低	B	28/29	强推荐

2 范围

本《共识》规定了荷丹片（胶囊）治疗高脂血症的术语和定义、人群特点、证候特点、剂量、疗程、合并用药及使用禁忌等内容，并介绍了其安全性特征。

本《共识》适用于使用荷丹片（胶囊）治疗高脂血症患者。

本《共识》适用于公立等级医院、基层医院、民营医院及诊所等的中医、西医、中西医结合和全科医师在内的临床医护人员。

3 药物基本信息

3.1 处方来源

荷丹片（胶囊）是由沃华医药科技股份有限公司经多年临床研究，在中医用药经验、理论和多名临床经验丰富者指导下所研制而成的中成药，为调脂、减肥、保肝方。

3.2 全方方解成分与功能主治

药物组成：荷叶、丹参、山楂、盐补骨脂、番泻叶。

功能主治：化痰降浊，活血化瘀。用于高脂血症中医证型属痰浊挟瘀证，主症可见：形体肥胖，头重如裹，呕恶痰涎，肢麻沉重，胸胁闷胀，心前区刺痛；次症可见：心悸、失眠、口淡、食少、心烦不安，舌尖边有瘀斑或瘀点。舌脉象：舌胖，苔滑腻，脉弦滑或涩。

方解：该药由荷叶、丹参、山楂、补骨脂、番泻叶组成。荷叶味苦涩，性平，归肝、脾、胃经，具有清暑利湿、升发清阳、凉血止血之功；“荷叶服之，令人瘦劣”其可轻宣透邪、升清降浊、醒脾开胃、降脂减肥。丹参味苦，性微寒，归心、肝经，具有活血化瘀、凉血消痈之功；“一味丹参散，功同四物汤”其活血行血，祛瘀生新之力较强。山楂味酸甘，性微温，归脾、胃、肝经，具有消食化积、活血散瘀、化浊降脂之功；其为“消油腻肉食积滞之要药”现代药理研究表明，山楂具有良好的降脂功效。补骨脂味苦辛，性温，归肾、脾经，具有补肾壮阳、固精缩尿、温脾止泻、纳气平喘之功；“能暖水脏；阴中生阳，壮火益土之要药也”于方中可防药物寒凉并起到温补肾阳的作用。番泻叶味甘苦，性寒，归大肠经；具有泻热行滞、通便、利水之功；泻浊热，化瘀滞，通泄肠腹之浊。

3.3 产品资质

荷丹片（胶囊）是国家医保目录乙类药品，其质量标准已被收载到 2020 版《中国药典》。

4 临床问题清单

本文件通过梳理说明书、文献检索、专家访谈、问卷调研、名义组法等共形成 12 个临床广泛关注的问题。见表 3。

表 3. 共识问题清单

序号	临床问题
1	临床问题 1：荷丹片（胶囊）适应症的中医诊断是什么？
2	临床问题 2：荷丹片（胶囊）的用法用量是什么？
3	临床问题 3：荷丹片（胶囊）的使用禁忌是什么？
4	临床问题 4：荷丹片（胶囊）的使用注意事项是什么？
5	临床问题 5：荷丹片（胶囊）的调脂作用具体是什么？
6	临床问题 6：荷丹片（胶囊）如何改善单纯性高脂血症患者的临床疗效？
7	临床问题 7：荷丹片（胶囊）如何改善混合型高脂血症患者的临床疗效？
8	临床问题 8：荷丹片（胶囊）如何改善不同高脂血症危险分层患者的临床疗效？

- 9 临床问题 9: 荷丹片 (胶囊) 如何改善不同年龄分层 (中青年、老年) 高脂血症患者的临床疗效?
- 10 临床问题 10: 荷丹片 (胶囊) 如何改善高脂血症患者血管内皮功能的临床疗效?
- 11 临床问题 11: 荷丹片 (胶囊) 如何改善高脂血症患者炎性因子的临床疗效?
- 12 临床问题 12: 荷丹片 (胶囊) 能否降低高脂血症的临床不良反应/事件的发生率?

5 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中, 注日期的引用文件, 仅该日期对应的版本适用于本文件; 不注日期的引用文件, 其最新版本 (包括所有的修改单) 适用于本文件。

《血脂异常中西医结合诊疗专家共识》^[3]、《中国血脂管理指南 2023》^[4]

6 疾病诊断

6.1 西医诊断要点

高脂血症是指人体脂质代谢功能障碍或紊乱的一类疾病, 又称高脂蛋白血症或血脂异常, 以血清中总胆固醇、甘油三酯水平、低密度脂蛋白含量升高, 包括脂蛋白(a)升高和/或高密度脂蛋白含量降低为主要特征。可以通过生活方式、药物治疗来改变, 从而导致疾病稳定。具体血脂合适水平的参考标准及首要降脂靶点目标值^[4], 详见表 4、5

表 4. 中国 ASCVD 一级预防低危人群主要血脂指标参考标准

单位: [mmol/L(mg/dl)]						
分层	TC	LDL-C	HDL-C	TG	非HDL-C	Lp(a)
理想水平	-	<2.6	-	-	<3.4	-
合适水平	<5.2	<3.4	-	<1.7	<4.1	<300
边缘较高	≥5.2且 <6.2	≥3.4且<4.1	-	≥1.7且 <2.3	≥4.1且<4.9	-
升高	≥6.2	≥4.1	-	≥2.3	≥4.9	≥300
降低	-	-	<1.0	-	-	-

表 5. 降脂靶点的目标值

首要降脂靶点：LDL-C

风险等级	LDL-C	推荐类别	证据等级
低危	<3.4mmol/L	II a	B
中、高危	<2.6mmol/L	I	A
极高危	<1.8mmol/L, 且较基线降低幅度>50%	I	A
超高危	<1.4mmol/L, 且较基线降低幅度>50%	I	A

6.1.1 检测项目

总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B、脂蛋白(a)、小而密低密度脂蛋白胆固醇与脂蛋白颗粒及亚组分。

6.2 中医诊断要点

高脂血症属痰浊挟瘀证，患者普遍超重或肥胖，三酰甘油、血清总胆固醇、低密度脂蛋白升高较为明显，血脂、血压、尿酸指标相对偏高，症见^[5]：形体肥胖，头重如裹，呕恶痰涎，肢麻沉重，胸胁闷胀，心前区刺痛；次症可见：心悸、失眠、口淡、食少、心烦不安，舌脉象：舌尖边有瘀斑或瘀点，舌胖，苔滑腻，脉弦滑或涩。符合主症 1 项，次症 2 项及舌脉征象，可辨证为痰浊挟瘀证。

7 临床应用建议

7.1 适应症

7.1.1 共识建议

高荷丹片（胶囊）使用时需病证结合，明确西医疾病诊断，及高脂血症疾病，同时中医辨证具有痰浊挟瘀证的症状、舌象、脉象，即适用于痰浊挟瘀证的高脂血症患者（共识建议）。

荷丹片（胶囊）可以用于单纯性高脂血症患者及颈动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝、糖脂代谢综合征等疾病合并高脂血症的患者，符合中医或西医诊断要点就可以应用荷丹片（胶囊）（共识建议）。

7.2 疗效特点

7.2.1 推荐意见

7.2.1.1 荷丹片（胶囊）的调脂作用【疗效特点】

(1) 荷丹片（胶囊）可以改善高脂血症患者甘油三脂（TG）的水平。（B级证据，强推荐）

证据概要：（单位：mmol/L）

纳入 24 项 RCT，包含 2141 例研究对象，研究显示^[6, 7]：与常规西药相比，荷丹片联合他汀可降低高脂血症患者血清 TG 水平[MD=-0.88, 95%CI(-1.17, -0.59), P<0.00001]，且不良反应发生率低[OR=0.47, 95%CI(0.28, 0.79), P=0.005]；荷丹片（胶囊）单独服用可以有效降低患者 TG 水平且效果优于他汀类药物单独使用[OR=-0.19, 95%CI(-0.33, -0.04), P=0.01]。

纳入 42 项 RCT，包含 3718 例研究对象，研究显示^[8]：在中成药改善高脂血症患者的系统评价中，荷丹片降低 TG 水平疗效显著，疗效排序为 HD+TT(98.6%)>SLXMK+TT(70.7%)>PS+TT(63.1%)>ZBTAI+TT(52.4%)>ZBTUO+TT(49.5%)>XZK+TT(34.5%)>DTJZ+TT(27.4%)>TT(1.9%)。

(2) 荷丹片（胶囊）与其他降脂药物联合应用可以改善高脂血症患者总胆固醇（TC）的水平。（B级证据，强推荐）

证据概要：（单位：mmol/L）

纳入 32 项 RCT，包含 2866 例研究对象，研究显示^[6, 7, 9]：与常规西药相比，荷丹片（胶囊）联合其他西药降脂药物可以有效降低患者 TC 水平[MD=-0.33, 95%CI(-0.51, -0.14), P<0.01]、[MD=-0.61, 95%CI(-0.89, -0.33), P<0.0001]、[MD=-0.68(-0.84, -0.51)]。

纳入 42 项 RCT，包含 3718 例研究对象，研究显示^[8]：荷丹片（胶囊）降低 TC 水平疗效较好，疗效排序为 ZBTUO+TT(72.1%)>DTJZ+TT(68.4%)>HD+TT(68.1%)>ZBTAI+TT(66.9%)>XZK+TT(51.0%)>SLXMK+TT(45.1%)>PS+TT(26.4%)>TT(1.9%)。

(3) 荷丹片（胶囊）与他汀类药物联合使用可以加强降低低密度脂蛋白（LDL-C）水平的效果。（B级证据，强推荐）

证据概要：（单位：mmol/L）

纳入 31 项 RCT，包含 2691 例研究对象，研究显示^[6, 7]：与常规西药对比，荷丹片（胶囊）联合他汀类降脂药物可以有效降低患者 LDL-C 水平[MD=-0.62, 95%CI(-0.93, -0.31), P<0.01]、[MD=-0.63, 95%CI(-0.94, -0.31), P=0.0001]。

纳入 42 项 RCT，包含 3718 例研究对象，研究显示^[8]：荷丹片（胶囊）降低 LDL-C 水平疗效显著，疗效排序为 HD+TT(89.8%)>ZBTUO+TT(76.4%)>ZBTAI+TT(65.6%)>XZK+TT(54.3%)>DTJZ+TT(46.1%)>PS+TT(33.2%)>SLXMK+TT(24.3%)>TT(10.4%)。

(4) 荷丹片（胶囊）具有升高高密度脂蛋白（HDL-C）水平。（B级证据，强推荐）

证据概要：（单位：mmol/L）

纳入 31 项 RCT，包含 2691 例研究对象，研究显示^[6, 7]：与常规西药对比，荷丹片（胶囊）联合他汀类降脂药物可以加强西药升高 HDL-C 水平效果

[MD=0.33, 95%CI (0.29, 0.37), P<0.01]]、[MD=0.23, 95%CI (0.11, 0.35), P=0.0002]。

纳入 31 项 RCT, 包含 2691 例研究对象, 研究显示^[10]: 荷丹片(胶囊)还可以改善 HDL-C 的亚型浓度及比例, P<0.05。纳入 42 项 RCT, 包含 3718 例研究对象, 研究显示^[8]: 荷丹片(胶囊)升高 HDL-C 水平疗效显著, 疗效排序为 HD+TT (82.8%)>PS+TT (76.8%)>ZBTUO+TT (61.4%)>DTJZ+TT (48.3%)>XZK+TT (43.9%)>SLXMK+TT (39.5%)>ZBTAI+TT (36.5%)>TT (10.8%)。

7.2.1.2 荷丹片/胶囊对于高脂血症患者其他指标的临床疗效【疗效特点】

(1) 荷丹片对高脂血症患者的血管内皮功能的临床疗效。(C 级证据, 强推荐)

证据概要:(单位:(ng/L)、(ug/L))

纳入 4 项 RCT, 包含 428 例研究对象, 研究显示^[11-14]: 与常规西药相比, 荷丹片联合用药可以改善高脂血症患者动脉内皮功能 ET-1 水平[MD=-3.27, (-6.60, 0.06), P<0.05]、NO 水平[MD=4.42, (0.45, 8.40), P<0.05]; 因此, 可以认为荷丹片具有改善高脂血症患者血皮功能的作用。

(2) 荷丹片/胶囊可改善高脂血症患者炎症因子水平。(C 级证据, 强推荐)

证据概要:(单位:mg/L)

纳入 4 项 RCT, 包含 344 例研究对象, 研究显示^[13, 15-17]: 与常规西药相比, 荷丹片联合用药可通过降低血清炎症因子降低血脂水平从而减轻炎症损伤, 降低氧自由基水平, 增强机体抗氧化能力可通过降低患者血清 TNF- α [MD=-1.78, (-2.28, -1.29), P<0.01]、IL-6[MD=-7.95, (-9.79, -6.10), P<0.01]、hs-CRP[MD=-0.53, (-0.75, -0.31), P<0.01]、IL-10[MD=3.24, (1.66, 4.82), P<0.01]水平, 抑制炎症反应作用。

7.2.1.3 荷丹片/胶囊对于高脂血症患者其他指标的临床疗效【临床医用】

(1) 荷丹片(胶囊)可以单独应用于单纯高甘油三酯血症患者(C 级证据, 强推荐)

证据概要:(单位:mmol/L)

纳入 1 项 RCT, 包含 60 例研究对象, 研究显示^[18]: 单独服用荷丹片(胶囊)可以有效改善高甘油三酯血症患者的 TG 水平[MD=-3.27(-3.75, -2.79), P<0.01], 其总有效率 91.53%。说明在治疗单纯高甘油三酯血症患者时, 可以单独服用荷丹片(胶囊)进行治疗。

(2) 荷丹片(胶囊)联合他汀类药物可以应用于混合型高脂血症患者。(B 级证据, 强推荐)【临床医用】

证据概要:(单位:mmol/L)

纳入 10 项 RCT, 包含 713 例研究对象, 研究显示^[6, 19-21]: 临床研究发现, 与常规西药相比, 荷丹片(胶囊)联合他汀类药物能显著降低原发混合型高脂血症患者的 TC[MD=-0.33, 95%CI (-0.51, -0.14), P<0.01]、LDL-C[MD=-0.62, 95%CI (-0.93, -0.31), P<0.01]、TG[MD=-0.95, (-2.11, 0.21), P<0.01]水平, 而荷丹片(胶囊)单独时使用与他汀类药物类似, 说明在治疗混合型高脂血症患者时, 更推荐荷丹片(胶囊)联合他汀类药物一起使用。

(3) 荷丹片（胶囊）应用于 ASCVD 不同危险分层高脂血症患者时，对低危、中低危高脂血症患者治疗时可单独服用荷丹片（胶囊）进行治疗（C 级证据，强推荐），而对高危、极高危高脂血症患者治疗时应采取荷丹片（胶囊）联合他汀类药物进行调脂的治疗方案。（C 级证据，强推荐）【临床医用】

证据概要：

《中国血脂管理指南 2023》指出，应根据个人 ASCVD 危险程度分层进行针对性调脂治疗^[22]，故在使用荷丹片（胶囊）治疗高脂血症患者时也应该根据患者 ASCVD 不同危险分层调整使用策略。（单位：mmol/L）

纳入 3 项 RCT，包含 336 例研究对象，研究显示^[11, 12, 23]：与常规西药相比，联合用药或荷丹片（胶囊）单独应用对比改善生活行为习惯，可以有效改善低危、中低危高脂血症人群 TG[MD=0.86, (0.78, 0.94), P<0.0001]、TC[MD=0.19, (0.10, 0.28), P<0.0001]、LDL-C[MD=0.19, (0.12, 0.27), P<0.0001]、HDL-C[MD=-0.30, (-0.31, -0.28), P<0.0001]体重及体重指数变化指数，且具有调脂保肝、便润肠减肥功效。

纳入 4 项 RCT，包含 316 例研究对象，研究显示^[15, 23-25]：荷丹片（胶囊）联合他汀对于高危、极高危高脂血症的患者的临床有效率远高于单独服用他汀类药物，改善 TG[MD=-0.44, (-1.37, 0.49), P<0.05]、HDL-C[MD=0.15, (-0.09, 0.39), P<0.05]水平，也可以减少肝肾损伤等不良反应(P<0.05)，缓解临床症状。因此，推荐对低危、中低危高脂血症患者治疗时可单独服用荷丹片（胶囊）进行治疗，而对高危、极高危高脂血症患者治疗时应采取荷丹片（胶囊）联合他汀类药物进行调脂的治疗方案。

(4) 荷丹片（胶囊）可用于中青年及老年高脂血症患者。（C 级证据，强推荐）【临床医用】

证据概要：

纳入 7 项 RCT，包含 690 例研究对象，研究显示^[14, 17, 24, 26-30]：荷丹片（胶囊）可以有效改善老年患者及中青年人群高脂血症，中青年[OR=2.21, (0.51, 9.64), P<0.05]、老年[老年患者临床有效率：OR=9.22, (4.16, 21.01), P<0.05]临床有效率较高。因此，可以发现荷丹片（胶囊）可用于中青年及老年的高脂血症患者。

7.3 用法用量

规格：荷丹片每片重 0.73 克，荷丹胶囊每粒 0.33 克。

用法用量：片剂 2 片/次，3 次/日，患者于饭前半小时以适量温水送服；胶囊 4 粒/次；3 次/日，患者于饭前半小时以适量温水送服（共识建议）。

疗程：建议 8 周为 1 疗程，是否进行下一个疗程的治疗需临床医生进行判断后决定（共识建议）。

7.4 联合用药

荷丹片（胶囊）可同高脂血症西医常规治疗药物联合应用，如他汀类药物、贝特类药物治疗高脂血症，降低甘油三酯，促进胆固醇达标。（B 级证据，强推荐）

大量临床研究证实，荷丹片（胶囊）联合西药安全、有效。临床应用过程中应注意患者情况，同时重视患者随访，如出现不良反应及时就诊。

8 安全性

8.1 注意事项

患有消化系统疾病的患者慎用，如：慢性胃炎、胃溃疡、功能性消化不良、肠炎、胃食管返流症等，妊娠患者禁用（共识建议）。

荷丹片（胶囊）出现不良反应后可酌情减少用量或佐以其他药物，或者停药。

荷丹片（胶囊）联合西药时应注意患者情况，定期随访，如出现不良反应及时就诊。

8.2 警示语

脾胃虚寒、便溏者忌服（患有消化系统疾病的患者慎用，如：慢性胃炎、胃溃疡、功能性消化不良、肠炎、胃食管返流症等）；孕妇禁服。

8.3 不良反应及应对措施

说明书：偶见腹泻、恶心、口干。

研究发现口服荷丹片（胶囊）偶出现不良反应，但症状较轻，且发生率较低，多无需治疗，停药 2 周（耐受性问题）后症状消失。

消化系统：以胃肠道反应多见，偶见腹泻、恶心、口干等（共识建议）。

监测报告：在国家不良反应监测系统中下载荷丹片（胶囊）从 2015 年 01 月 01 日至 2021 年 12 月 31 日不良反应情况，共有不良反应 263 例，其中一般不良反应 251 例，严重不良反应 12 例；263 例不良反应中有 88% 为消化系统，主要表现为腹泻、腹胀、恶心、口干等，其余为过敏、皮疹、咳嗽等，12 例严重不良反应均为腹泻。

不良反应中案例中，所有的严重不良反应和绝大多数一般不良反应，为已知的“腹泻、恶心、口干”不良反应症状（已在说明书中描述），停药后均好转或痊愈。经搜索中国知网等文献，未搜索到该品种其他不良反应信息。

报告期间用药人次估算为 5248472 人次，不良反应发生率为 0.005%，发生率极低，也未发现有肝毒性不良反应，说明荷丹片（胶囊）的安全性相对较高，可遵医嘱服用药物。

8.3.1 应对措施

荷丹片（胶囊）中补骨脂用药剂量低，每片含盐补骨脂 1.25g；共识中荷丹片（胶囊）不良反应多以胃肠道反应多见，见腹泻，多为番泻叶所致，停药后均好转或痊愈。

9 相关研究进展

1 项纳入 82 例非酒精性脂肪肝患者的 RCT 结果显示^[31]：荷丹片联合常规西药（盐酸二甲双胍）能够有效改善非酒精性脂肪肝患者 TC (MD=-0.89, 95%CI[-1.09, -0.7], P<0.01)、TG (MD=-0.49, 95%CI[-0.72, -0.26], P<0.01)、LDL-C (MD=-0.6, 95%CI[-0.81, -0.4], P<0.01)、HDL-C (MD=0.14, 95%CI[0.06, 0.23], P<0.01)、AST (MD=-10.51, 95%CI[-15.32,

-5.71], $P < 0.01$)、ALT (MD=-5.25, 95%CI[-9.96, -0.53], $P < 0.01$) 水平, 差异均具有统计学意义。(单位: (U/L)、(mmol/L))

4 项纳入 345 例颈动脉粥样硬化患者的 RCT 结果显示^[32-35]: 荷丹片联合常规西药能够有效改善颈动脉粥样硬化患者颈动脉 IMT (MD=-0.22, 95%CI[-0.27, -0.17], $P < 0.01$)、平均斑块数 (MD=-0.23, 95%CI[-0.43, -0.02], $P < 0.01$)、斑块总积分 (MD=-0.71, 95%CI[-1.03, -0.39], $P < 0.01$) 水平, 差异均具有统计学意义。(单位: (mm)、(个))

2 项纳入 206 例糖脂代谢异常患者的 RCT 结果显示^[36, 37]: 荷丹片或联合常规西药 (非诺贝特、瑞舒伐他汀) 能够有效改善糖脂代谢异常患者 TC: MD=-0.22, 95%CI[-0.44, -0.01], $P < 0.05$)、TG: MD=-0.84, 95%CI[-1.16, -0.51], $P < 0.01$)、LDL-C: (MD=-0.64, 95%CI[-0.84, -0.45], $P < 0.01$)、HDL-C: (MD=0.5, 95%CI[0.35, 0.65], $P < 0.01$)、空腹血糖 (MD=-0.64, 95%CI[-0.92, -0.36], $P < 0.01$)、餐后 2h 血糖 (MD=-1.12, 95%CI[-1.67, -0.58], $P < 0.01$)、胰岛素抵抗指数 (MD=-0.8, 95%CI[-1.03, -0.57], $P < 0.01$) 水平, 差异均具有统计学意义。(单位: mmol/L)

1 项纳入 145 例痰阻心脉型不稳定性心绞痛患者的 RCT 结果显示^[38]: 增强型体外反搏联合荷丹胶囊能够改善患者心绞痛程度、中医证候积分 ($P < 0.05$); 患者的 CAVI、hs-CRP、TC、TG、LDL-C、最大振幅、最大曲线弧度切线与水平线的夹角值较治疗前均显著下降 ($P < 0.01$)。(单位: mmol/L)

1 项纳入 70 例冠心病支架术后合并高脂血症患者的 RCT 结果显示^[39]: 与常规西药相比, 荷丹胶囊联合他汀类药物能够改善冠心病支架术后合并高脂血症患者心绞痛发作次数及每次持续时间及 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平 ($P < 0.05$)。(单位: mmol/L)

10 说明

临床应用本文件时, 对于实践中遇到的特殊情况应结合实际进行处理。本文件未来将根据新证据和实践情况进行更新。

11 利益相关说明

本共识项目组成员都签署了“利益冲突声明书”, 声明“无利益冲突”, 且已在正式工作开始前公开了利益声明和评价结果, 即所有参与本共识制定的成员均和药品生产企业没有任何经济利益往来。本共识制定过程中“无利益冲突”, 为此不会成为本共识制定的偏倚来源, 无需进一步处理。

附录 A (资料性) 基础研究资料

A.1 中医理论基础

高脂血症属于中医“血浊”等范畴。血浊因水谷精微化生或代谢异常而致，随血行于脉中，属于阴邪，其性黏滞，留伏脉道，滞涩不散，易阻碍气机，若血浊留伏，日久不去，脉道结滞，壅塞脉络，气机不畅，一则缠绵耗气，一则聚湿成痰化瘀，诸邪互结，久而入络或深伏于内，则耗伤气血，脏腑经络受损，形成虚实夹杂之证。导致高脂血症的病因不外乎内因、外因两种因素。外因在于饮食不节、嗜食肥甘厚味、情志失调、劳逸失当等，造成脏腑功能失调，形成瘀血、湿浊、痰凝等病理产物，造成水液代谢失常，最终致病；内因在于肝、脾、肾三脏功能失调。该病属于本虚标实之证，以痰瘀为标，正虚为本，主要涉及肝、脾、肾三脏。病邪多为痰、瘀两者间相互影响，瘀则生痰，痰则致瘀从而结于血脉之中，引起脏腑功能紊乱。脏腑功能失调、痰瘀互阻是导致高脂血症的根本病机^[40]。

荷丹片(胶囊)由荷叶、丹参、山楂、番泻叶、补骨脂配伍而成，处方中荷叶为君药，行气祛湿化痰，升清降浊；丹参为臣药，凉血活血；补骨脂为臣药，温补脾肾，温化湿气，山楂为佐药，活血消积；番泻叶为使药，泻热行滞，通便利水，全方升清降浊，补泻兼施，合行气、活血、化湿，利水，补正于一方，具有调整脏腑功能，驱邪扶正之作用，适用于高脂血症属痰浊挟瘀型，临床疗效确切。

A.2 药学研究

荷丹片(胶囊)是《中国药典》2010年版一部收载的品种，由荷叶、丹参、山楂、番泻叶、盐炒补骨脂制成，具有化痰降浊、活血化瘀之功效，临床用于高脂血症属痰浊挟瘀或肝肾不足证候者(荷丹胶囊是在荷丹片的基础上简单改剂型而来)。荷叶提取物的主要成分为荷叶碱，丹参提取物的主要活性成分为丹参素和丹参酮 IIA，补骨脂的主要活性成分为补骨脂素和异补骨脂素，番泻叶提取物的主要活性成分番泻苷 A 和番泻苷 B，山楂定量测定的指标性成分为熊果酸。

A.2.1 制作工艺介绍

(1) 荷丹片：荷叶 7500g、丹参 1250g、山楂 3750g、番泻叶 375g、盐补骨脂 1250g。

以上五味，番泻叶用 90℃ 热水浸泡三次，每次 30 分钟，合并浸泡液，滤过，滤液备用；丹参粉碎成粗粉，用乙醇加热回流提取 1.5 小时，滤过，滤液回收乙醇，备用；荷叶、盐补骨脂、山楂及丹参药渣加水煎煮二次，每次 2 小时，煎液滤过，滤液合并，减压浓缩至相对密度为 1.20(60℃)的清液放置，待药液温度降至约 40℃ 时，加入 2 倍量的乙醇，搅静置 48 小时，取上清液，过滤液回收乙醇，与上述丹参乙醇液制成每 1ml 含 16 μg 的溶液，即得。

(2) 荷丹胶囊：荷叶 3750g、丹参 625g、山楂 1875g、番泻叶 187.5g、盐补骨脂 625g。

以上五味，番泻叶加 90℃ 热水浸泡三次，每次 0.5 小时，第一次加 6 倍量水第二次加 4 倍量水、第三次加 4 倍量水，浸泡液滤过，滤液备用；丹参加 3 倍量乙醇加热回流提取 1.5 小时，滤过，滤液回收乙醇至相对密度为 1.19~1.23(80℃)，得丹参醇提浸膏，备用；丹参

药渣加水煎煮二次，每次 2 小时，第一次加 4 倍量水，第二次加 3 倍量水，煎液滤过，备用。荷叶、盐补骨脂、山楂，加水煎煮二次，每次 2 小时，第一次加 6 倍量水，第二次加 4 倍量水，煎液滤过，滤液与番泻叶滤液、丹参水提滤液合并，减压浓缩至相对密度为 1.18~1.20(80℃)，放置，待药液温度降至约 40℃时，加入 2 倍量乙醇，搅匀，静置 12 小时以上，取上清液，滤过，滤液回收乙醇，减压浓缩至相对密度为 1.34~1.38(80℃)的稠膏，与上述丹参醇提浸膏合并，减压干燥，粉碎，加入适量淀粉、硬脂酸镁、二氧化硅、滑石粉，混匀，装入胶囊，制成 1000 粒，即得。

A.2.2 现代药理学的研究表明，荷叶主要含^{[41][42]}：

(1) 生物碱类，其中包含单苜基异喹啉、双苜基异喹啉、阿朴菲、去氢阿朴菲、其它阿朴菲。

(2) 黄酮类，其中大部分以槲皮素为母核，包括黄酮、黄酮醇及其苷类、二氢黄酮及其苷类、二氢黄酮醇及其苷类、其它类型黄酮。

(3) 萜类，主要为降倍半萜及其苷类；木脂素类等。荷叶所含有的成分具有降脂、抗氧化和保护心血管的作用。

现代药理学的研究表明，丹参主要含^{[43][44]}：

(1) 丹参酮类，其中主要包含丹参酮 I、丹参酮 IIA、丹参酮 IIB、隐丹参酮、二氢丹参酮 I、异隐丹参酮、丹参新酮；

(2) 丹酚酸类，其中包含丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹参素、咖啡酸、迷迭香酸、原儿茶醛、紫草酸等；

(3) 挥发油类，其中包含桃拓酚、铁锈醇、石竹烯、7-异丙基-1, 1, 4 α -三甲基-1, 2, 3, 4, 4 α , 9, 10, 10 α -八氢菲内酯、正十六酸、邻苯二甲酸二异丁酯、大根香叶烯 D、油酸和正二十烷等；

(4) 多糖类，其中包含多糖 SMPA、多糖 SMP1、SMP0.5、SMP3；

(5) 含氮化合物及其他成分，其中包含 neosalvianen、salvianen、salvianan、salviadione、5-(methoxymethyl)-1H-pyr-ole-2-carbaldehyde 和环苯内酰胺等，salviamone 和丹参螺旋缩酮内酯等内酯类化合物。丹参所含有的成分具有增加冠脉流量、保护血管内皮细胞、抗炎、抗血小板聚集、抗动脉粥样硬化等作用。

A.2.3 现代药理学的研究表明，补骨脂主要含^[45]：

(1) 香豆素类，其中包含补骨脂素、8-甲氧基补骨脂素、补骨脂酚、补骨脂素、异补骨脂定、补骨脂定、补骨脂定的二甲基烯丙基 2, 3, 环氧化合物、双羟异补骨脂定、bavacoumestan B、bavacoumestan A、sophpracoumestan A 等；

(2) 黄酮类，其中主要是黄芩苷，也包含补骨脂二氢黄酮甲醚、异补骨脂二氢黄酮、补骨脂甲素、补骨脂异黄酮醛、补骨脂异黄酮、新补骨脂异黄酮、补骨脂醇、补骨脂异黄酮醛甲基醚、补骨脂异黄酮苷、大豆苷、补骨脂甲素、补骨脂乙素、补骨脂查耳酮、新补骨脂查耳酮、异新补骨脂查耳酮、bakuchalcone、bavachromanol、bavachromene；

(3) 豆萜酚类, 其中 Δ 1, 2-羟基补骨脂酚、 Δ 1, 3-羟基补骨脂酚与 2, 3-环氧补骨脂酚是单萜酚类主要化合物;

(4) 苯并呋喃类, 其中包含 corylifonol、isocorylifonol;

(5) 脂肪类, 游离脂肪酸、甘油二酯、甘油单酯、三酰甘油、极性类脂、蜡脂。补骨脂所含有的成分具有扩张冠脉^[45]、抗炎、抗氧化和保护血管内皮的作用^[46]。

A.2.4 现代药理学的研究表明, 山楂主要含^[47]:

类黄酮、黄烷-3-醇、原花青素、槲皮素、8-甲氧基山柰酚、酚酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、三萜类化合物、果糖、葡萄糖、含氮化合物、类固醇果胶、微量元素和甾体类等。山楂所含有的成分具有降脂、抗动脉粥样硬化、抗氧化、抗炎、降压等作用。

A.2.5 现代药理学的研究表明, 番泻叶主要含^[48]:

番泻苷 A、B、C、大黄酸-1-葡萄糖苷、大黄酸-8-葡萄糖苷、芦荟大黄素、芦荟大黄素-8-葡萄糖苷、大黄酸、游离蒽醌、蒽醌苷、二蒽酮苷。番泻叶所含有的成分具有抗菌、止血等作用。

A.2.6 成分测定

(1) 荷丹片 8 种指标成分分别在选定的范围内线性关系良好; 精密度良好, RSD 均小于 3.0%; 重复性良好, RSD 均小于 3.0%; 在室温条件下 24 h 内稳定; 平均加样回收率在 99.21%~101.91%, RSD 均小于 3.0%^[49]。

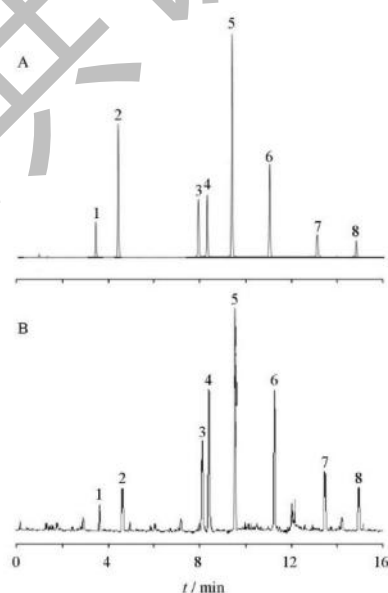


图 1 18 种混合对照品 (A) 与荷丹片 (B) 的 UPLC 色谱图(1-熊果酸 2-丹参素 3-补骨脂素 4-异补骨脂素 5-荷叶碱 6-丹参酮 IIA 7-番泻苷 B 8-番泻苷)

批号	质量分数 / (mg·g ⁻¹)							
	荷叶碱	丹参素	丹参酮 IIA	补骨脂素	异补骨脂素	番泻苷 A	番泻苷 B	熊果酸
20120411	0.140	0.009	0.017	0.039	0.034	0.004	0.003	0.008
20120412	0.141	0.008	0.016	0.038	0.032	0.003	0.002	0.008
20120413	0.140	0.008	0.017	0.040	0.033	0.003	0.003	0.007

表 1 荷丹片中指标性成分的质量分数 (n=2)

(2) 在液质联用条件下, 通过 TOF-MS 以及碎片离子裂解分析, 鉴定了荷丹片中的 33 种化学成分和 5 组同分异构体^[50]。

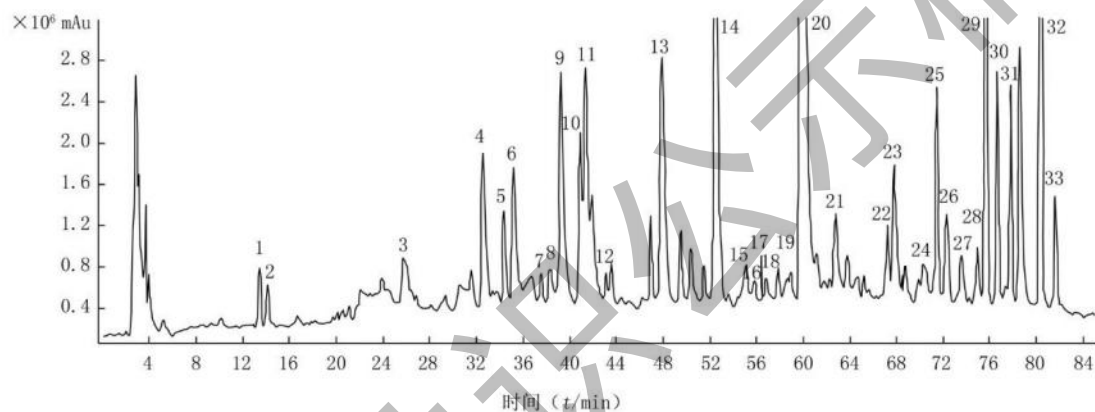


图 1 荷丹片样品溶液的 HPLC-TOF-MS 总离子流图

序号	t_R (t/min)	化合物	分子式	$m/z([M+H]^+)$			m/z ([M+Na] ⁺)	m/z ([M+K] ⁺)	来源
				实测值	理论值	偏差(ppm)			
1	13.51	补骨脂苷	C ₁₇ H ₁₈ O ₆	367.103	367.103	0.5	389.085	405.059	B
2	14.15	异补骨脂苷	C ₁₇ H ₁₈ O ₆	367.103	367.103	0.5	389.084	405.058	B
3	25.78	去甲基乌药碱	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	272.128	272.129	0.3	H
4	32.61	乌药碱	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	286.143	286.144	1.5	H
5	34.35	N-甲基异乌药碱	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	300.160	300.160	-3.1	H
6	35.16	N-甲基乌药碱	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	300.160	300.160	-0.1	H
7	37.61	山奈酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₁	611.162	611.161	-2.4	633.139	649.113	F
8	38.36	异槲皮苷	C ₃₁ H ₃₀ O ₁₂	465.104	465.103	0.3	487.086	503.060	H
9	39.29	N-去甲基亚美罂粟碱	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	300.160	300.160	-0.1	H
10	40.92	N-去甲基乌药碱	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	286.143	286.144	1.9	H
11	41.35	亚美罂粟碱	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	314.176	314.176	2.5	H
12	43.19	山奈酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₁	449.109	449.108	-2.6	471.092	487.064	B
13	47.88	O-去甲基荷叶碱	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	282.151	282.149	2.5	H
14	52.48	N-去甲基荷叶碱	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	282.149	282.149	-1.2	H
15	55.07	番荔枝碱	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂	266.118	266.118	-2.3	288.101	...	H
16	55.79	补骨脂素	C ₁₁ H ₈ O ₃	187.039	187.040	-1.5	B
17	55.92	异补骨脂素	C ₁₁ H ₈ O ₃	187.040	187.040	0.8	B
18	56.78	原荷叶碱	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	312.151	312.160	-1.1	H
19	58.97	补骨脂异黄酮醇	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	339.122	339.123	-3.5	361.095	377.069	B
20	59.82	荷叶碱	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂	296.165	296.165	-1.4	H
21	62.75	斑点多亚罂粟碱	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂	280.133	280.134	1.9	H
22	67.19	丹参酮II B	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	311.128	311.128	-0.9	333.109	349.083	D
23	67.77	新补骨脂异黄酮	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	323.128	323.128	-2.6	345.108	361.084	B
24	70.28	棒仁球蛋白	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	321.111	321.113	-2.7	343.094	359.068	B
25	71.46	15,16-二氢丹参酮	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	279.102	279.102	-2.0	301.085	317.059	D
26	72.24	丹参新酮 B	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	281.117	281.118	-2.2	303.110	319.074	D
27	73.52	丹参酮	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	309.112	309.113	-2.9	331.096	347.068	D
28	74.98	丹参酸甲酯	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	339.123	339.123	-2.8	361.105	377.080	D
29	75.60	隐丹参酮	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	297.149	297.149	-1.7	319.131	335.105	D
30	76.64	丹参酮I	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	277.086	277.087	-2.5	299.068	315.042	D
31	77.79	1,2-二氢丹参酮	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	279.102	279.102	2.0	301.084	317.058	D
32	80.34	丹参酮II A	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	295.133	295.133	-1.3	317.116	333.090	D
33	81.60	丹参新酮	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	283.169	283.170	-2.6	305.154	321.126	D

表 1 荷丹片化学成分鉴定分析结果

组别	序号	t_R (t/min)	化合物	分子式	m/z ([M+H] ⁺ , 实测值)	碎片离子及其质荷比
I	4	32.605	乌药碱	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	286.143	269.104 [M-NH ₂] ⁺ , 237.077 [M-NH ₂ -CH ₂ OH] ⁺ , 209.081 [M-NH ₂ -CH ₂ OH-CO] ⁺ , 178.072 [M-C ₇ H ₉ O] ⁺ , 175.061 [M-NH ₂ -C ₆ H ₉ O] ⁺
						269.104 [M-NH ₂] ⁺ , 254.079 [M-NH ₂ -CH ₂] ⁺ , 237.076 [M-NH ₂ -CH ₂ OH] ⁺ , 209.081 [M-NH ₂ -CH ₂ OH-CO] ⁺
II	5	34.348	N-甲基异乌药碱	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	300.160	269.104 [M-NH ₂ CH ₃] ⁺ , 237.078 [M-NH ₂ CH ₃ -CH ₂ OH] ⁺ , 209.084 [M-NH ₂ CH ₃ -CH ₂ OH-CO] ⁺ , 192.089 [M-C ₇ H ₉ O] ⁺
						269.102 [M-NH ₂ CH ₃] ⁺ , 237.076 [M-NH ₂ CH ₃ -CH ₂ OH] ⁺ , 209.081 [M-NH ₂ CH ₃ -CH ₂ OH-CO] ⁺ , 192.085 [M-C ₇ H ₉ O] ⁺ , 175.060 [M-NH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₉ O] ⁺ , 143.037 [M-NH ₂ CH ₃ -C ₅ H ₁₀ O ₂] ⁺
III	13	47.875	O-去甲基荷叶碱	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	282.150	283.117 [M-NH ₂] ⁺ , 252.099 [M-NH ₂ -CH ₂ OH] ⁺ , 237.076 [M-NH ₂ -CH ₂ OH-CH ₂] ⁺ , 209.079 [M-NH ₂ -CH ₂ OH-CH ₂ -OH] ⁺ , 192.086 [M-C ₇ H ₉ O] ⁺ , 189.076 [M-NH ₂ -C ₆ H ₉ O] ⁺
						251.107 [M-NH ₂ CH ₃] ⁺ , 236.084 [M-NH ₂ CH ₃ -CH ₂] ⁺ , 208.088 [M-NH ₂ CH ₃ -CH ₂ -CO] ⁺
IV	19	58.972	补骨脂异黄酮醇	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	339.113	269.100 [M-CHOOCH ₃] ⁺ , 261.091 [M-CHOOCH ₃ -H ₂ O] ⁺ , 233.096 [M-CHOOCH ₃ -H ₂ O-CO] ⁺ , 205.102 [M-CHOOCH ₃ -H ₂ O-CO-CO] ⁺ , 190.078 [M-CHOOCH ₃ -H ₂ O-CO-CO-CH ₃] ⁺
						279.100 [M-CHOOCH ₃] ⁺ , 261.091 [M-CHOOCH ₃ -H ₂ O] ⁺ , 233.096 [M-CHOOCH ₃ -H ₂ O-CO] ⁺ , 205.101 [M-CHOOCH ₃ -H ₂ O-CO-CO] ⁺ , 251.105 [M-CO] ⁺
V	25	71.460	15,16-二氢丹参酮	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	279.102	261.091 [M-H ₂ O] ⁺ , 233.096 [M-H ₂ O-CO] ⁺ , 205.101 [M-H ₂ O-CO-CO] ⁺ , 251.105 [M-CO] ⁺
						261.095 [M-H ₂ O] ⁺ , 233.100 [M-H ₂ O-CO] ⁺ , 218.077 [M-H ₂ O-CO-CH ₂] ⁺ , 205.106 [M-H ₂ O-CO-CO] ⁺ , 190.082 [M-H ₂ O-CO-CO-CH ₃] ⁺

表 2 荷丹片中同分异构体化合物的鉴定分析结果

(3) 借助 HPLC-TOF/MS 对荷丹片中 41 个化学成分进行初步定性。其中来自荷叶中的成分有 17 个，丹参中的成分有 10 个，补骨脂中的成分有 8 个，山楂中成分 5 个，番泻叶中的

成分有 1 个。与中医药的君臣佐使理论相符。

在对荷丹片的成分研究中发现，荷叶的主要成分为生物碱类，丹参中的主要成分为丹参醌类，而补骨脂中的主要成分为香豆素类成分

在对中药化学成分分析鉴别的基础上，通过给 SD 大鼠灌胃给药荷丹片，借助 HPLC-TOF/MS，对比体外荷丹片药材化学成分，对大鼠血浆中成分进行分析，共鉴别出大鼠血浆中 11 个以原型入血的成分

在系统考察了色谱条件和样品前处理方法的基础上，建立了采用 RP-HPLC 法同时测定荷丹片中四个成分，荷叶碱、丹参酮 IIA、补骨脂素和异补骨脂素的含量测定方法，并对该方法进行了系统方法学验证，方法学验证结果表明该含量测定方法可用于荷丹片四个成分的含量测定。为提高荷丹片的质量控制提供了依据^[51]。

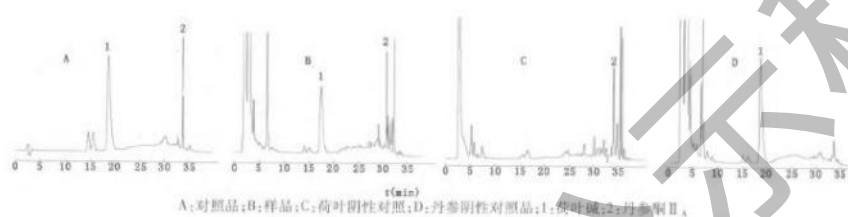


图 1 荷叶碱及丹参酮 IIA 高效液相色谱图

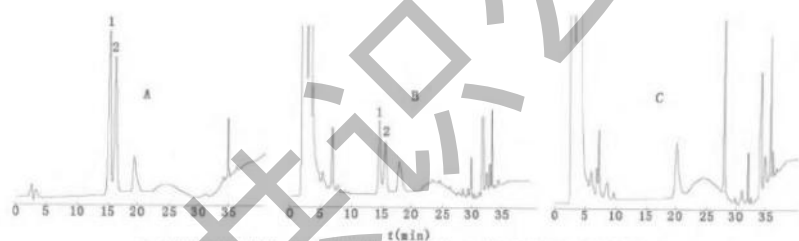


图 2 补骨脂素及异补骨脂素高效液相色谱图

成分	取样量 (g)	样品量 (mg)	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	\bar{x} (%)	RSD (%)
补骨脂素	0.9793	0.1488	0.1326	0.2752	95.28		
	0.9805	0.1490	0.1326	0.2734	93.82		
	0.9600	0.1459	0.1326	0.2717	94.83	95.13	1.07
	0.9823	0.1493	0.1326	0.2778	96.88		
	1.0201	0.1551	0.1326	0.2815	95.35		
	1.0087	0.1533	0.1326	0.2788	94.63		
异补骨脂素	0.9793	0.1342	0.1277	0.2607	99.12		
	0.9805	0.1343	0.1277	0.2618	99.81		
	0.9600	0.1315	0.1277	0.2622	102.31		
	0.9823	0.1346	0.1277	0.2591	97.52	100.14	1.84
	1.0201	0.1398	0.1277	0.2702	102.18		
	1.0087	0.1382	0.1277	0.2657	99.88		
荷叶碱	0.9793	0.5249	0.6455	1.1762	100.90		
	0.9805	0.5255	0.6455	1.1759	100.76		
	0.9600	0.5146	0.6455	1.1368	96.40		
	0.9823	0.5265	0.6455	1.1772	100.81	99.76	1.80
	1.0201	0.5468	0.6455	1.1969	100.71		
	1.0087	0.5407	0.6455	1.1796	98.98		
丹参酮 II _A	0.9793	0.0823	0.0843	0.1691	103.01		
	0.9805	0.0824	0.0843	0.1690	102.72		
	0.9600	0.0806	0.0843	0.1644	99.37		
	0.9823	0.0825	0.0843	0.1657	98.68	101.41	1.86
	1.0201	0.0857	0.0843	0.1719	102.23		
	1.0087	0.0847	0.0843	0.1711	102.46		

表 1 补骨脂素异补骨脂素荷叶碱和丹参酮 II_A 回收率测定结果

批号	补骨脂素 (mg/g)	异补骨脂素 (mg/g)	荷叶碱 (mg/g)	丹参酮 II _A (mg/g)
20090702	0.041	0.034	0.141	0.019
20090910	0.041	0.036	0.140	0.019
20091001	0.042	0.035	0.141	0.019

(n=6)

表 2 样品含量测定结果(n=3)

A.3 药理研究

说明药品的非临床研究药理及药效结论，供临床用药参考。

A.3.1 荷丹片对体重和血脂的影响-1

取重量 140 ± 20 g Wistar 大白鼠 40 只，雌雄兼有，随机分为 4 组，每组 10 只，试药组动物用荷丹片 3.0、6.0g/kg（生药量，下同），阳性对照组动物用安妥明 0.13g/kg，对照组

给生理盐水，共 15d，给药前后称动物体重。15d 后眼眶采血，取血清用酶比色法作总胆固醇 (TC) 测定，用正庚烷—异丙醇—乙酰丙酮法作甘油三酯 (TG) 测定，数据用 t 检验分析。

结果显示，荷丹片对正常大白鼠的体重和血脂均无明显影响 ($P>0.05$)。安妥明能降低正常大白鼠的血清 TC 和 TG 含量 ($P<0.01$ 及 $P<0.05$)，同时可减缓正常大白鼠体重增加 ($P<0.05$)。

A.3.2 荷丹片对体重和血脂的影响-2

取体重 150~200g Wistar 大白鼠 50 只，雌雄各半，随机分为 5 组，每组 10 只，一组留作正常对照，其余 4 组动物每天上午用胆固醇乳剂 17.5ml/kg (胆固醇 5g、脂酸钠 1.0g、甲基硫氧嘧啶 0.5g、猪油 10g、吐温-80 及丙二醇各 10ml 研磨加水至 50ml) 灌胃一次，每天下午分别给生理盐水、荷丹片 3.0、6.0g/kg、安妥明 0.13g/kg，ig×7d，7d 后各组动物称体重，禁食 12h 后眼眶采血，取血清 TC、FC、TG 测定 (方法同前)。血清 HDL-C、HDL3-C 用磷钨酸钠-MG²⁺ 一步沉淀法分离出来，用酶比色法测定。计算 AI (动脉硬化指数) 和 LDL-C，用 t 检验分析。

结果显示，荷丹片 6.0g/kg 剂量组和安妥明均可使高脂血症大鼠血清 TC、FC (游离胆固醇) 和 TG 含量非常显著的下降 ($P<0.01$)。荷丹片 6.0g/kg 剂量组还能使 HDL-C、HDL2-C 和 HDL3-C 含量明显增加 ($P<0.05$ 及 $P<0.01$)，明显降低 AI ($P<0.01$) 及非常显著的提高 LCAT 活性 ($P<0.05$)。安妥明除明显降低 AI 外 ($P<0.01$)，上述作用均不明显 ($P>0.05$)。

A.3.3 荷丹片对体重和血脂的影响-3

取体重 20~25g 昆明种小白鼠 60 只，雌雄各半，随机分为 6 组，每组 10 只，一组作正常对照，其余组小白鼠每天上午用胆固醇乳剂灌胃 0.5ml/只，每天下午分别给荷丹 1.25、2.5、5.0g/kg，安妥明 0.18g/kg，ig×7d，给药前后称动物体重，给药结束后，禁食 3h，眼眶采血，取血清 TC 和 TG 测定 (方法同前)，用 t 检验分析。

结果显示，荷丹 2.0、5.0g/kg 剂量组和安妥明均能显著的降低血清 TC、TG 的含量 ($P<0.05$ 及 $P<0.01$)，荷丹 1.25g/kg 剂量组也有降 TG 作用 ($P<0.05$)，荷丹片各剂量组和安妥明对小白鼠的体重增加均有抑制作用 ($P<0.05$)。

A.3.4 荷丹片对血脂和主动脉斑块面积的影响

48 只短毛大耳白兔，兔龄 6 个月，体重为 2.0~2.5kg，雌雄兼有，随机分为 4 组，每组 12 只，一组做正常对照；造型组给予基础饲料+1%胆固醇+15%猪油总共 120g；荷丹片组在造型组基础上给予荷丹 7.5g/kg/d (生药量)；安妥明组在造型组基础上给予安妥明 70.4mg/kg/d；分上、下午两次饲喂，连续观察 3 个月。

(1) 实验期间每月一次用邻苯醛显色法测定血清总胆固醇，用乙酰丙酮法测定血清甘油三酯含量，用电泳及 CS-930 扫描机 (日本产) 测定血清 β -脂蛋白与 α -脂蛋白的比值。

(2) 实验结束时，处死动物，取出主动脉，剔除外膜脂肪组织沿内缘纵行剪开，用 10% 福尔马林固定，以苏丹 III 染色，测定主动脉斑块面积占总面积的百分率，按主动脉粥样硬化

病变的范围评价药物。

血脂的变化：造型组的血脂明显高于正常组，说明模型是成功的。荷丹片3个月内血脂均明显低于造型组，且随着给药时间的延长，血脂下降更明显，结果与安妥明情况类似，给药2~3个月荷丹片组的血清 β -脂蛋白与 α -脂蛋白的比值与造型组相比较，均无明显差异。但3个月的比值要比2个月的低，表明荷丹片给药时间越长，降低效果越明显[52]。

A.4 非临床安全性研究

说明药品急毒、长毒等相关的非临床安全性研究结论。

江西省药物研究所对荷丹片（胶囊）进行了急性毒性、长期毒性试验，表明荷丹片（胶囊）无明显毒性反应，安全性大。

A.4.1 急性毒性试验

荷丹片对小鼠的最小致死量：口服大于132 g/kg（相当于成人一天量的109倍），腹腔注射大于90 g/kg（相当于成人一天量的74倍），安全性较大。

A.4.2 长期毒性试验

荷丹片分高（25 g/kg）、中（12.5 g/kg）、低（6.25）三个剂量给大鼠灌胃给药13周，结果表明中、低两剂量组对大鼠不表现出毒性反应，高剂量组大鼠出现SGPT活性上升，为60单位，停药一周后复测SGPT值则转为正常，说明此反应为可逆反应，证实该药无明显毒性[46]。

参 考 文 献

- [1] COLLABORATION N C D R F. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol [J]. *Nature*, 2020, 582(7810): 73-7.
- [2] LU Y, ZHANG H B, LU J P, et al. Prevalence of Dyslipidemia and Availability of Lipid-Lowering Medications Among Primary Health Care Settings in China [J]. *Jama Netw Open*, 2021, 4(9).
- [3] 安冬青, 吴宗贵, 梁春, et al. 血脂异常中西医结合诊疗专家共识 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(03): 262-9.
- [4] 王增武, 刘静, 李建军, et al. 中国血脂管理指南(2023年) [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(03): 237-71.
- [5] 唐红, 葛芳芳, 宋秀玲. 荷丹片对超重或肥胖患者体重、血脂影响的临床研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(07): 1391-2.
- [6] 王莹, 于欢, 郑英丽. 荷丹片治疗原发混合型高脂血症的 Meta 分析 [J]. *中国药师*, 2013, 16(07): 1034-8.
- [7] 林建国, 姚魁武, 徐舒欣, et al. 荷丹片治疗血脂异常有效性及安全性的系统评价 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(09): 1543-52.
- [8] 孟甜甜, 解小龙, 李婷婷, et al. 口服中成药联合他汀类药物治疗血脂异常的网状 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2021, 52(04): 1092-104.
- [9] 史小映. 荷丹片联合苯扎贝特治疗高脂血症的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(12): 3175-8.
- [10] 吴娜琼, 徐瑞霞, 李莎, et al. 荷丹片对高脂血症患者血脂谱、PCSK9 水平及高密度脂蛋白颗粒的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(12): 1277-80.
- [11] 付晓丽, 展倩丽, 孟繁军, et al. 荷丹片对中老年高脂血症降脂效果及血管内皮功能的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(11): 1387-8.
- [12] 展倩丽, 付晓丽, 田小燕, et al. 荷丹片联合瑞舒伐他汀钙对高脂血症患者血管内皮功能的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2013, 12(10): 761-3.
- [13] 罗海, 张婷, 王振国. 荷丹片联合阿托伐他汀对血脂异常患者血清同型半胱氨酸和炎症因子水平及血管内皮舒张功能的影响 [J]. *中国医药*, 2020, 15(10): 1518-22.
- [14] 付晓丽, 展倩丽, 孟繁军, et al. 荷丹片联合瑞舒伐他汀钙对高脂血症患者颈动脉内膜中层厚度及血管内皮功能的影响 [J]. *安徽中医学院学报*, 2013, 32(05): 27-30.
- [15] 陶志敏, 王丹萍, 张素贞, et al. 荷丹片对冠心病合并 2 型糖尿病患者血脂、炎症因子及氧化应激水平的影响 [J]. *中国药房*, 2017, 28(23): 3244-7.
- [16] 冯丹, 鲁启洪. 荷丹片对老年冠心病伴高脂血症患者血脂及炎症因子的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(07): 926-7.
- [17] 张志勇, 周国运, 程维. 荷丹片对老年高脂血症患者超敏 C-反应蛋白的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(17): 1988-9.
- [18] 董琼芬, 朱润吉, 文光芬. 荷丹片对痰浊挟瘀证合并高甘油三酯血症的临床观察 [J]. *云南中医中药杂志*, 2013, 34(07): 41-2.
- [19] 杨福梅. 阿托伐他汀钙片联合荷丹片治疗混合型高脂血症的疗效观察 [J]. *云南中医中药杂志*, 2017, 38(12): 31-2.

- [20] 杨莹, 吴佳丽. 荷丹片合用阿托伐他汀治疗混合型高脂血症 25 例临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(03): 166.
- [21] 杨兵生. 荷丹片合用辛伐他汀治疗混合型高脂血症的疗效及安全性评价 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, (08): 1158-9.
- [22] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, et al. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. 中华健康管理学杂志, 2017, 11(01): 7-28.
- [23] 胡媛媛. 荷丹片治疗不同危险分层血脂异常患者的疗效及安全性评价 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(09): 1135-6.
- [24] 冯孟明, 史成龙, 谷鹏, et al. 荷丹片联合二甲双胍治疗高龄 2 型糖尿病伴混合型高脂血症的临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(21): 2353-6.
- [25] 任中杰, 鲍晓辉, 吴佳丽, et al. 荷丹片合用阿托伐他汀治疗尿毒症血透患者混合型高脂血症的疗效观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(07): 636-7.
- [26] 王庆军. 中西医结合治疗老年高脂血症的临床观察 [J]. 中国城乡企业卫生, 2013, 28(03): 22-3.
- [27] 刘娅, 苏瑶. 小剂量辛伐他汀联合荷丹片治疗老年血脂异常疗效及安全性观察 [J]. 检验医学与临床, 2013, 10(02): 195-6.
- [28] 范英丽, 朱叶, 尹德辉. 荷丹片联合阿托伐他汀治疗中青年血脂异常 35 例 [J]. 医药导报, 2014, 33(08): 1029-31.
- [29] 陈倩. 荷丹胶囊联合瑞舒伐他汀治疗老年高脂血症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(01): 83-7.
- [30] 林莉凌. 荷丹胶囊联合阿托伐他汀治疗高脂血症患者血脂情况的临床疗效观察 [J]. 心血管病防治知识(学术版), 2020, 10(17): 18-20.
- [31] 王红梅, 李国富, 柴永红, et al. 荷丹片联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝伴代谢综合征的疗效观察 [J]. 山西医药杂志(下半月刊), 2009, 38(03): 257-8.
- [32] 杨锡珍, 杨国亮, 苗少辉, et al. 超声评价荷丹片联合阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化的疗效 [J]. 河北医药, 2013, 35(18): 2766-7.
- [33] 陈亚丽. 荷丹片联合阿托伐他汀对颈动脉粥样硬化患者炎症细胞因子的干预影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(07): 808-10.
- [34] 郑晓丹, 杨英俏. 荷丹片联合阿托伐他汀对颈动脉粥样硬化斑块 IGF-1 水平的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(12): 18-20.
- [35] 杜军. 匹伐他汀钙片联合荷丹胶囊治疗稳定型冠心病患者颈动脉粥样斑块的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2019, 7(11): 170-1.
- [36] 喻丽芝, 汪扬, 王晓磊, et al. 荷丹片对代谢综合征患者糖脂代谢及胰岛素抵抗的作用 [J]. 中国临床研究, 2012, 25(07): 678-9.
- [37] 王红梅, 关晓辉, 王自兴. 荷丹片对伴高脂血症的代谢综合征患者糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响 [J]. 河北中医, 2009, 31(04): 603-4.
- [38] 林牧莢. 增强型体外反搏联合荷丹胶囊对痰阻气滞型不稳定性心绞痛的临床观察 [D], 2020.
- [39] 陈庆, 戴彦燕, 王妮娜, et al. 荷丹胶囊联合阿托伐他汀钙治疗冠心病支架术后合并高脂血症病人的临床疗效 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(10): 1520-1.
- [40] 甄翔兴, 安冬青. 高脂血症中医证型与复方治疗的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(07): 812-5.

- [41] 王婵, 杨颖博. 荷叶的化学成分与药理活性研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(04): 74-81.
- [42] 李亦龙, 尚铂昊, 王建辉, et al. 荷叶活性成分及其药理功能研究进展 [J]. 食品与机械, 2022, 38(12): 218-25.
- [43] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, et al. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(02): 609-18.
- [44] 徐怡, 陈途, 陈明. 丹参的化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 海峡药学, 2021, 33(05): 45-8.
- [45] 张莹, 吕惠子. 补骨脂的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(30): 195.
- [46] 鲁亚奇, 张晓, 王金金, et al. 补骨脂化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(03): 180-9.
- [47] 张祺嘉钰, 赵佩媛, 孙静, et al. 山楂的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(03): 521-3.
- [48] 米丽, 李敬超, 张夏华, et al. 番泻叶的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 西南军医, 2009, 11(04): 727-8.
- [49] 赵莉, 唐生安. UPLC 法同时测定荷丹片中 8 种指标成分 [J]. 中草药, 2013, 44(16): 2257-60.
- [50] 陈昊, 刘畅, 李燕, et al. 用 HPLC-TOF-MS 法分析荷丹片的化学成分 [J]. 药学服务与研究, 2011, 11(06): 439-43.
- [51] 刘畅. 中药荷丹片的化学物质基础与质量控制研究 [D]; 第二军医大学, 2010.
- [52] 万阜昌, 黄道斋. 荷丹片的降血脂作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1996, (01): 19-21.